El tratamiento con melatonina ha sido un éxito en ratones con EH

La melatonina retrasa el comienzo de la EH y aumenta la supervivencia en ratones EH - ¿podría hacer lo mismo en human

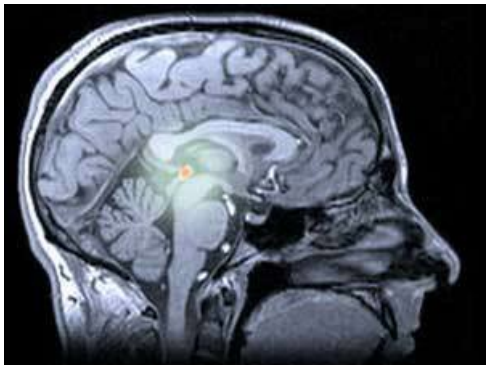
Por Professor Ed Wild | **04 de diciembre de 2011** | **Editado por Dr Jeff Carroll**

Traducido por Asunción Martínez | **Publicado originalmente el 31 de octubre de 2011**

La melatonina, una hormona producida por la glándula pineal en el cerebro, está disponible en forma de comprimidos y se utiliza para tratar los problemas de sueño. Una nueva investigación sugiere que puede enlentecer la progresión de la EH en ratones EH - lo cual es una gran noticia, pero no significa que todos debamos salir corriendo a comprarla.

La melatonina y la glándula pineal

La melatonina es una **hormona** - una molécula de señalización que produce el cuerpo y que se libera al torrente sanguíneo.



La glándula pineal, localizada en la parte profunda del cerebro, es la principal fuente de la hormona melatonina en humanos.

En los seres humanos y otros animales, la melatonina es producida por la *glándula pineal una estructura algo misteriosa situada en la profundidad del cerebro. A la glándula pineal se la conoce a veces como el “tercer ojo”, porque en algunos lagartos, está situada en la parte superior de la cabeza, y la utilizan para detectar la sombra de los depredadores voladores.

La luz y la oscuridad también juegan un papel importante en el caso de la glándula pineal humana, y la melatonina que produce. La glándula pineal recibe las señales de luz de los ojos, y libera melatonina cuando está oscuro. La melatonina actúa sobre los centros de

sueño en el cerebro y hace que tengamos sueño. A más largo plazo, el descenso de melatonina por el dia y su aumento por la noche hace que se regule el patrón de vigilia-sueño, y lo mantienen en sincronía con los cambios de luz.

¿Cómo funciona la melatonina?

La respuesta corta es que no lo sé. Como en el caso de la mayoría de las hormonas, la melatonina se libera y pasa rápidamente a la sangre, hasta que llega a la molécula 'receptor' en la superficie de una célula. La melatonina tiene dos tipos de receptores - llamados **MT1** y **MT2**. Cuando la melatonina se une a un receptor, se activan una serie de reacciones químicas dentro de la célula provocando finalmente cambios sutiles en la activación de diferentes genes. Probablemente son estos cambios en la activación de los genes los que regulan los efectos de la melatonina sobre el sueño.

Más allá del sueño

Sin embargo la melatonina sigue sorprendiendo a los científicos sorprendente. A diferencia de muchas otras hormonas, la melatonina tiene propiedades químicas potencialmente importantes más allá de su capacidad para activar los receptores MT1 y MT2. Es un **antioxidante**, lo que significa que puede 'absorber' los productos químicos nocivos producidos cuando las células generan energía a partir de los alimentos.

Debido a estas propiedades, se ha sugerido que la melatonina puede tener efectos que van más allá de la regulación del sueño - incluyendo posibles efectos beneficiosos sobre cosas tales como la memoria y el cáncer. Pero no está clara la evidencia sobre estos efectos.

La melatonina como un fármaco

La melatonina se vende en forma de comprimidos. En EE.UU. y en Canadá se puede comprar sin receta médica, pero en Europa sólo está disponible con receta médica. Se toma antes de acostarse para ayudar a dormir y es muy popular entre los trabajadores por turnos y los viajeros con jet lack.

La cantidad de melatonina producida por la glándula pineal disminuye lentamente a medida que envejecemos, lo que en algunos países el uso de la melatonina sólo está aprobado en los ancianos.

No todos los comprimidos de melatonina son iguales. Las dosis pueden variar de unos a otros y también los hay de “liberación prolongada”, es decir, la melatonina se libera poco a poco en vez de rápidamente. Los comprimidos de melatonina de liberación prolongada que se toman antes de acostarse, imitan mejor el patrón natural de la melatonina.

La melatonina en la enfermedad de Huntington

Algunas personas con enfermedad de Huntington ya están tomando melatonina, y está ganando popularidad entre los médicos que los atienden. Los problemas de sueño son habituales entre los pacientes con EH, sobre todo la alteración del patrón sueño-vigilia. Los estudios han demostrado que los pacientes con EH producen menos melatonina por la noche que las personas de su misma edad y que no tienen EH. Esta puede ser una razón por la cual las personas con EH pueden tener problemas de sueño, que a veces se puede evitar mediante la toma de melatonina por la noche.

Tratamientos modificadores de la enfermedad y tratamientos sintomáticos

Encontrar un "modificador de la enfermedad" es el santo grial para los investigadores de la enfermedad de Huntington. Un fármaco modificador de la enfermedad es el que reduce el daño causado a las células por la mutación genética de la EH para prevenir o frenar los síntomas.

> **«Los ratones tratados con melatonina mantuvieron el control de sus movimientos durante más tiempo y vivieron alrededor de un 20% más »**

En la actualidad, la melatonina se utiliza como tratamiento "sintomático", es decir, para mejorar los síntomas, como los trastornos del sueño, pero no esperamos que la melatonina frene la progresión de la enfermedad.

Hay muchos tratamientos sintomáticos para tratar los diferentes aspectos de la EH, que pueden marcar una gran diferencia en la calidad de vida de las personas con la enfermedad. Los tratamientos sintomáticos eficaces son mejor que nada - pero lo que realmente queremos es conseguir tratamientos que modifiquen la enfermedad. Y si tenemos mucha suerte, algunos tratamientos modificadores de la enfermedad podrían ser buenos también para el control de síntomas.

¿Podría ser la melatonina un modificador de la enfermedad?

En el 2008, un grupo de investigadores dirigido por el doctor Robert Friedlander, de la Universidad de Pittsburgh, EE.UU., se preguntó si los medicamentos que ya estaban en el mercado podrían ser capaces de proteger a las neuronas. Los expertos evaluaron más de mil medicamentos, y la melatonina fue uno de los dos que parecían funcionar.

Nuestras células tienen mecanismos para hacer frente a situaciones peligrosas. En primer lugar, tienen las respuestas de estrés "que puede proteger contra los peligros como el calor excesivo. Cuando las cosas se ponen realmente complicadas y una célula se daña

irreparablemente, puede sacrificarse de forma controlada, para evitar daños a las células cercanas. Los científicos llaman "muerte celular programada” a este acto noble, o “apoptosis”.

En el trabajo del 2008, el equipo de Friedlander administró melatonina a las células con la mutación de la EH que había cultivado en una placa. Las células vivieron más tiempo, y tenían menos señales químicas de muerte celular programada. Esta fue una primera prueba de que la melatonina podría tener un efecto modificador de la enfermedad de Huntington.

¿Qué hay de nuevo?

Desde el 2008, Friedlander ha estado tratando de averiguar cómo protege la melatonina a las células con la mutación de la EH. Una nueva publicación en la revista The Journal of Neuroscience presenta los avances que se han hecho.

A través de una serie de diferentes experimentos, el equipo de Friedlander mostró que el tratamiento con melatonina produce una serie de efectos diferentes en las células cultivadas en el laboratorio. Las células tratadas con melatonina tenían menos sistemas activos de muerte celular programada, la actividad eléctrica era más estable y la recogida de basura era más eficaz. Cualquiera de estos hallazgos podría ser útil.

Friedlander se preguntó si estos efectos fueron producidos por la función de la melatonina cuando se une a los receptores MT1 y MT2 - o si eran efectos químicos directos debidos a las propiedades antioxidantes de la melatonina.

Cuando las células fueron instruidos para no producir los receptores MT1, los efectos protectores de la melatonina se perdieron. Eso sugiere que la unión de la melatonina al receptor MT1 es un paso importante. Deshacerse del receptor MT2 no alteró el efecto de la melatonina, lo que confirma que el MT1 es el receptor más importante.

Curiosamente, Friedlander encontró que las células con la mutación de la EH en realidad tenían menos receptores MT1 en su superficie, especialmente cuando estaban estresadas. Eso podría hacer que fuera más difícil para estas células recibir el efecto protector de la melatonina, cuando más lo necesitan. Afortunadamente, un efecto del tratamiento con melatonina es el restablecimiento del número de receptores MT1.

El tratamiento en ratones EH con melatonina

El siguiente paso era probar la melatonina en un modelo animal de la EH. Friedlander eligió un modelo de ratón de EH llamado R6/2. Los ratones R6/2 enferman rápidamente, por lo que son útiles para probar fármacos rápidamente. Por lo general, mueren a los 6 meses de vida, mientras que un ratón normal puede vivir varios años.

Desde pequeños a la mitad de los ratones se les inyectó melatonina a diario mientras que la otra mitad recibió inyecciones de placebo. Los ratones que recibieron melatonina mantuvieron el control de los movimientos durante varias semanas más, tuvieron menor

disminución del volúmen del cerebro, y también sobrevivieron más tiempo - alrededor de un 20% más. Y disminuyeron varios marcadores químicos indicadores de la muerte celular en los ratones tratados con melatonina.

La melatonina es importante para regular el ciclo de 24 horas de vigilia-sueño - a menudo alterado en las personas con EH.

El tratamiento con melatonina no revierte todos los efectos de la mutación de EH - los ratones siguieron perdiendo peso, fallecieron prematuramente, y seguían teniendo agregados de la proteína huntingtina mutada en las neuronas.

¿Qué pasa con los seres humanos?

El equipo de Friedlander finalizó su trabajo observando el sistema de señalización de la melatonina en el cerebro de pacientes con EH que lo habían donado después de su muerte - un precioso regalo a la comunidad de la EH.

Encontraron disminución de los niveles del receptor MT1 - como lo que habían visto en las células con la mutación de la EH. Esto no prueba que la melatonina pudiera ser eficaz en los seres humanos, pero sugiere que los cambios en las células se ven reflejados en el cerebro humano.

¿Debería tomar melatonina?

Mediante una cuidadosa investigación, el equipo de Freidlander ha planteado los efectos beneficiosos de la melatonina en las células con la mutación de la enfermedad de Huntington. El aumento de un 20% en la esperanza de vida de los ratones, junto con el retraso en la aparición de los síntomas, son unos resultados muy alentadores.

Sin embargo, todavía es muy temprano para considera a la melatonina como un fármaco modificador de la enfermedad. Sería prematuro concluir que los pacientse con EH deberían tomar melatonina para prevenir o retrasar la enfermedad.

La melatonina no es el primer fármaco que ha demostrado mejoría en el ratón R6/2 - de hecho, docenas de fármacos lo han hecho antes. Pero hasta ahora, ninguno de los que se han probado en humanos ha demostrado el mismo beneficio. El ratón R6/2 es mucho más

fácil de tratar que los humanos.

Los ensayos en seres humanos son costosos para hacerlos correctamente, y cada uno conlleva un riesgo para los participantes. Por esta razón, muchos investigadores creen que los medicamentos para la EH deben ser probados primero en varios modelos animales diferentes para trasladar a humanos sólo los más prometedores.

Por supuesto, la melatonina tiene la ventaja de estar ya aprobado para su uso en seres humanos, lo que indica que ya ha pasado las importantes pruebas de seguridad Pero sin embargo, esto no garantiza que sea segura o eficaz para frenar la EH.

Otro medicamento que ha funcionado bien en ratones con EH - la minociclina - ha resultado ser ineficaz en pacientes con EH. Resulta alarmante que, cuando se probó en una enfermedad de la motoneurona (la ELA), la minociclina en realidad empeoraba las cosas. Para evitar este tipo de resultados inesperados es por lo que es tan importante probar medicamentos adecuadamente en ensayos controlados.

Por lo tanto, la melatonina debe ser estudiada en detalle en animales, y un ensayo en pacientes humanos puede ser el siguiente paso.

Mientras tanto, la melatonina ya se está usando como tratamiento para mejorar los problemas de sueño en la enfermedad de Huntington. Se puede elegir entre varios fármacos para mejorar el sueño y los resultados positivos de la melatonina en ratones con EH podría ser un factor a considerar al decidir qué fármaco elegir para su tratamiento.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar *Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Antioxidante un compuesto químico que puede "barrer" los productos químicos dañinos que se producen cuando las células producen energía a partir de la comida

sintomático después del diagnóstico de la EH, o cuando ya han comenzado los síntomas

Melatonina una hormona producida por la glándula pineal, que es importante en la regulación del sueño

agregados Grumos de proteínas que se forman dentro de las células en la enfermedad de Huntington y otras enfermedades degenerativas

Receptor una molécula que está en la superficie de la célula y que indica a las sustancias químicas que se unan

Placebo Un placebo es una medicina falsa que no contiene ingredientes activos. El efecto placebo es un efecto psicológico que hace que la gente se sienta mejor aunque estén tomando una pastilla que no funciona.

hormona Mensajeros químicos, producidos por glándulas y liberados a la sangre, que modifican la forma en que se comportan otras partes del cuerpo

R6/2 es un modelo de ratón para la enfermedad de Huntington. El ratón R6/2 ha sido modificado genéticamente con un gen anómalo que hace que produzcan el fragmento dañino de la proteína huntingtina mutada

---

© HDBuzz 2011-2024. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.
HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net
Generado el 18 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/057

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.